

СУБЭПИДЕРМАЛЬНЫЕ БУЛЛЕЗНЫЕ ДЕРМАТОЗЫ. ЧАСТЬ I. ГЕРПЕТИФОРМНЫЙ ДЕРМАТИТ ДЮРИНГА, ЛИНЕЙНЫЙ IgA-ЗАВИСИМЫЙ БУЛЛЕЗНЫЙ ДЕРМАТОЗ

КАТИНА М.А., ТИХОНОВСКАЯ И.В.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск,
Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №2. – С. 7-15.

SUBEPIDERMAL BULLOUS DERMATOSES. PART I. DERMATITIS HERPETIFORMIS AND LINEAR IgA DEPENDENT BULLOUS DERMATOSIS

KATINA M.A., TIKHONOVSKAYA I.V.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2019;18(2):7-15.

Резюме.

В данной части статьи описываются такие аутоиммунные буллезные заболевания кожи, как герпетиформный дерматит Дюринга и линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз, объединяющими признаками которых являются субэпидермальное расположение пузырей с преимущественно нейтрофильной инфильтрацией при гистологическом исследовании, образование IgA антител и схожие клинические проявления на коже. В статье уделяется внимание различиям патогенетических механизмов развития данных патологий, диагностическим особенностям клинической картины с учетом характеристики первичных и вторичных элементов сыпи, их типичной локализации и конфигурации, вовлечения слизистых оболочек, развития возможных осложнений. В статье детально изложены современные подходы к диагностике герпетиформного дерматита Дюринга и линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза, включающие патоморфологическое исследование, методы иммунофлюоресценции (ПИФ и нРИФ), серологические методы исследования (ИФА, иммуноблоттинг). Учитывая низкую специфичность гистологического исследования, дифференциальную диагностику данных заболеваний проводят с применением ПИФ. Подробно освещены вопросы серологической диагностики этих нозологий, направленной на поиск специфических антител класса IgA к различным антигенам-мишеням и подходы к терапии с проведением мониторинга возможных осложнений.

Ключевые слова: герпетиформный дерматит Дюринга, линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз, субэпидермальные пузыри, ПИФ.

Abstract.

This part of the article describes such autoimmune bullous skin diseases as dermatitis herpetiformis and linear IgA dependent bullous dermatosis, which have the following unifying features: the subepidermal blistering with predominantly neutrophilic infiltration on histological examination, the formation of IgA antibodies and similar clinical manifestations on the skin. In the article the attention is paid to the differences in the pathogenetic mechanisms of these pathologies development, the diagnostic features of the clinical pattern, considering the typical localization, configuration, characteristics of the primary and secondary lesions of the rash, the involvement of the mucous membranes, the development of possible complications. The article states in detail the modern approaches to the diagnosis of dermatitis herpetiformis and linear IgA dependent bullous dermatosis, including pathomorphological examination, immunofluorescence methods (DIF and IIF), serological methods of research (ELISA, immunoblotting). Taking into account the low specificity of the histological findings DIF is used for the differential diagnosis of these bullous dermatoses. The issues of serological diagnosis of these disorders aimed at the detection of specific IgA antibodies to various target antigens are highlighted as well as the approaches to therapy with possible complications monitoring.

Key words: dermatitis herpetiformis, linear IgA dependent bullous dermatosis, subepidermal blisters, DIF.

Герпетиформный дерматит Дюринга

Герпетиформный дерматит Дюринга (ГДД) представляет собой воспалительное аутоиммунное заболевание кожи с хроническим рецидивирующим течением с формированием зудящих полиморфных высыпаний. Случаи заболевания регистрируются в любом возрасте, в том числе и у детей, хотя преимущественно встречается в возрасте 40-50 лет, чаще у светложких [1-4].

ГДД считается специфическим кожным проявлением целиакии (глютеновой энтеропатии). Фактически оба эти заболевания возникают у глютен-чувствительных индивидуумов, имеющих одинаковые HLA гаплотипы (DQ2 and DQ8) [1, 4, 5]. Более того, у пациентов с дерматитом Дюринга выявляются типичные для целиакии изменения в тонком кишечнике и циркуляция аутоантител к ферменту тканевой трансглутаминазе (tTG). В патогенезе ГДД ключевым механизмом является нарушение всасывания глинаина, который входит в состав глютена и содержится в таких зерновых культурах, как пшеница, рожь, ячмень. Глиадин служит субстратом tTG, функционирующей во многих тканях, в том числе в подслизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и в кератиноцитах эпидермиса за счет ее гомолога – эпидермальной трансглутаминазы (eTG). Под действием данных ферментов глиадин конвертируется в более иммуногенные пептиды. У предрасположенных лиц глютен и образованные модифицированные формы глинаина не всасываются, что сопровождается образованием антител IgA к tTG и eTG с реакцией воспаления и последующей атрофией слизистой оболочки кишечника, а также специфическим воспалением на коже с привлечением нейтрофилов. tTG является главным антигеном для антител при целиакии, а eTG – антиген при ГДД. Между анти-tTG и анти-eTG могут встречаться перекрестные реакции вследствие гомологичности структуры их молекул [1-4, 6, 7].

Пациенты с герпетиформным дерматитом редко предъявляют жалобы, связанные с желудочно-кишечной мальабсорбцией. Около 60-75% пациентов с ГДД имеют различную степень выраженности энтеропатии в виде уплощённой слизистой кишечника до частичной атрофии ворсинок, выявляемых при биопсии кишечника. И только у 24% пациентов с целиакией развивается герпетиформный дерматит.

Клиническими проявлениями ГДД являются

ся полиморфные, сгруппированные симметрично расположенные зудящие элементы в виде эритематозных пятен, уртикарных бляшек, папул, везикул, редко пузырей (1-2 см в диаметре). Чаще всего поражаются разгибательные поверхности конечностей, колени, локти, волосистая часть головы, плечи, ягодицы, крестцовая область. Герпетиформные везикулы могут появляться позже и, как правило, быстро расчесываются, превращаясь в эрозии, корочки, участки поствоспалительных гиперпигментаций, и могут оставаться незамеченными пациентами. Характерен зуд разной интенсивности, который может предшествовать появлению высыпаний. В некоторых случаях клиническая картина может быть представлена только эритемой и зудом, что затрудняет диагностику [1, 3, 6, 8, 9].

Диагностика заболевания должна проводиться у пациентов, не придерживающихся безглютеновой диеты или через месяц после ее отмены. Лабораторное обследование пациентов с ГДД включает: патоморфологическое исследование, прямую реакцию иммунофлюоресценции (ПИФ), серологическую диагностику, направленную на выявление специфических антител. В сложных случаях возможно назначение HLA типирования (DQ2/DQ8) и проведение дуоденальной биопсии, определение маркеров мальабсорбции (уровень железа, витамина B12, фолиевой кислоты) [1, 2, 4, 5, 7].

Типичными патогистологическими признаками ГДД являются субэпидермальные везикулы или пузыри со скоплением нейтрофилов на верхушках сосочков дермы. Иногда внутри полости или в воспалительном инфильтрате могут встречаться эозинофилы, что затрудняет дифференциальную диагностику с буллезным пемфигоидом. В ряде случаев могут выявляться только периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты с минимальным воспалением в области сосочков дермы. Таким образом, гистологическое исследование должно всегда выполняться в комбинации с ПИФ [1, 2, 7, 8]. Для проведения ПИФ исследуют биопсийный материал неизменной ткани вокруг высыпаний. ПИФ является золотым стандартом в диагностике ГДД с выявлением гранулярного отложения IgA на верхушках сосочков дермы или вдоль базальной мембраны, возможно комбинированное отложение [1, 3, 6].

Серологическая диагностика герпетиформного дерматита Дюринга основана на выявлении специфических IgA антител к tTG и eTG, IgA и

IgG антител к деамидированному пептиду глиа-дина, IgA антител к эндомизину (табл. 1).

IgG антитела к ретикулину и IgA или IgG антитела к глиадину не являются специфичными: часто выявляются у пациентов с другими аутоиммунными буллезными дерматозами и даже у здоровых индивидуумов.

Дифференциальный диагноз ГДД проводят с атопическим дерматитом, чесоткой, чесухой, крапивницей, другими аутоиммунными буллезными заболеваниями кожи (буллезный пемфигоид, линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз, герпетическая пузырчатка, IgA пузырчатка).

Лечение ГДД включает назначение дапсона и безглютеновой диеты. Дапсон (4,4-диаминодифенилсульфон) относится к препаратам сульфоновой группы, имеющим схожее строение с сульфаниламидами. Механизм действия дапсона при дерматите Дюринга связывают с его ингибирующим влиянием на хемотаксис нейтрофилов. Начальная доза препарата должна быть низкой и составляет 50 мг/сутки с постепенным повышением до 200-300 мг/сутки в зависимости от переносимости пациентом. Детям рекомендуют 1-2 мг/кг/сутки. Как правило, после двух дней приема препарата прекращается появление новых высыпаний. После достижения клинического эффекта необходимо уменьшить дозу до

поддерживающей. Наименьшую эффективную дозу следует подбирать как можно раньше [1-3, 5]. Перед назначением дапсона необходимо провести следующие исследования: уровень фермента глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г6ФД), общий анализ крови, количество ретикулоцитов, биохимический анализ крови (функция печени и почек).

Побочные эффекты дапсона – дозозависимые. Наиболее значимыми из них являются развитие гемолитической анемии, метгемоглобинемии, агранулоцитоза, нейтропатии. Маркерами гемолиза являются высокий уровень билирубина, лактатдегидрогеназы, гаптоглобина, снижение уровня гемоглобина. Развитие гемолитической анемии у пациентов на фоне приема дапсона связано с дефицитом Г6ФД или при ее нормальных уровнях может быть результатом дозозависимого эффекта препарата у пациентов с почечной недостаточностью, одновременного назначения медикаментов, использующих систему изофермента цитохрома Р-450, у пациентов после трансплантации. Через 6 недель после начала приема дапсона возможно развитие сульфоновой синдрома: эксфолиативный дерматит, гепатит, лихорадка, лимфоаденопатия, лейкоцитоз, головная боль, рвота, гемолиз. Агранулоцитоз развивается в первые 12 недель лечения и разрешается после отмены препарата. К редким побочным эффектам

Таблица 1 – Серологическая диагностика дерматита Дюринга/глютеновой энтеропатии (целиакии)

Антитела		Интерпретация	Метод исследования
IgA anti-tTG антитела	Антитела к тканевой трансглутаминазе	1. Повышены у пациентов с активной формой целиакии; 2. Снижаются при эффективности безглютеновой диеты; 3. Применяются для оценки эффективности безглютеновой диеты у пациентов с ГДД / целиакией.	ИФА
IgA anti-endomysium антитела (EMAs)	Антитела субкласса IgA1 к компонентам тканевой трансглутаминазы	1. Для выявления глютеновой энтеропатии; 2. Повышены у 70% пациентов с ГДД; 3. Для оценки эффективности безглютеновой диеты.	Непрямая РИФ
Anti-DGP (Deamidated Gliadin Peptide (DGP) антитела	Антитела IgA и IgG к деамидированным пептидам глиадина	1. Менее специфичны по сравнению с anti-tTG and EMAs; 2. Используются в спорных случаях.	ИФА
IgA anti-eTG антитела	Антитела к эпидермальной трансглутаминазе	1. Могут присутствовать у пациентов при отрицательных результатах anti-tTG; 2. Для дерматита Дюринга специфичность составляет 90% и выше.	ИФА

относят аллергические реакции гиперчувствительности, чаще всего проявляющиеся через 3-6 месяцев после начала его приема в виде зуда, аллергического дерматита [1, 2, 4-6, 9]. Назначение дапсона противопоказано пациентам с гиперчувствительностью к дапсону и схожим препаратам (сульфонамиды, пара-аминобензойная кислота и др.), пациентам с острой порфирией, тяжелой анемией, при дефиците Г6ФД.

Дапсон подавляет образование новых элементов на коже, но не улучшает состояние слизистой кишечника. Поэтому основой терапии является безглютеновая диета, позволяющая уменьшить дозу дапсона. Отменяют его, когда становится возможным удерживать клиническую ремиссию, соблюдая только диету. Как правило, этот период длится 1-2 года. На фоне безглютеновой диеты гастроинтестинальные симптомы исчезают быстрее, чем высыпания на коже. Диета назначается пожизненно, так как у большинства пациентов с ГГД при ее нарушении возобновляются высыпания. Только у 10-20% пациентов развивается иммунная толерантность, что позволяет соблюдать обычный пищевой рацион после нескольких лет строгой безглютеновой диеты, что чаще наблюдается при начале заболевания в детском возрасте и у пациентов, получавших дапсон. Длительная безглютеновая диета дает следующие положительные эффекты: уменьшение дозы дапсона или полное прекращение его приема, разрешение энтеропатии и, таким образом, предотвращение нарушения всасывания важных питательных веществ (железо, витамина B12 и фолиевой кислоты), улучшение общего состояния, предупреждение развития лимфомы кишечника [1, 4, 6].

У пациентов при неэффективности дапсона или при развитии побочных эффектов проводят терапию сульфопиридином (1-1,5 мг/сутки), тетрациклином 2 г/сутки в сочетании с никотиномидом 1,5 г/сутки. Циклоспорин следует применять с осторожностью в связи с повышением

риска развития лимфомы кишечника. В тяжелых резистентных случаях назначают иммуносупрессивные препараты: азатиоприн, колхицин, микофенолата мофетил; биологические препараты (ритуксимаб). Для уменьшения зуда назначают антигистаминные препараты, системные стероиды в низких дозах. Местно назначают высокоактивные (бетаметазон валериат) или суперактивные (клобетазол пропионат) топические стероиды, при локализованных поражениях – местное лечение может выступать в виде монотерапии [1-3, 6, 7].

Учитывая серьезные побочные эффекты во время приема дапсона необходимо проводить тщательный мониторинг в процессе лечения: в течение первого месяца еженедельно, каждые 2 недели в течение второго и третьего месяцев, затем каждые 3 месяца в течение года и ежегодно. Перечень обследований включает: общий анализ крови, уровень Г6ФД, функция печени и почек, серологический контроль эффективности безглютеновой диеты (anti-tTG или EMAs), исключение других заболеваний, связанных с ГГД/целиакией (табл. 2).

В настоящее время проводится ряд экспериментальных клинических исследований по изучению новых подходов к лечению целиакии, включая использование инженерных зерновых культур и пептидов, ингибирующих активность глиадина, иммуномодулирующих стратегий для предотвращения развития иммунного ответа против глютена, коррекцию дефекта кишечного барьера и другие. Как и в случае безглютеновой диеты, такие варианты могут применяться и для контроля кожных проявлений герпетиформного дерматита [1, 7].

Линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз (Linear IgA disease, LAD)

Линейный IgA-зависимый буллезный дер-

Таблица 2 – Заболевания, ассоциированные с ГГД / целиакией

Инсулин-зависимый сахарный диабет	Нефропатии
Аутоиммунный тиреоидит Хашимото	Заболевания печени
Синдром Дауна	Рассеянный склероз
B ₁₂ -дефицитная анемия	Синдром Шегрена
Красная волчанка	Ревматоидный артрит
Витилиго	Псориаз
Гнездная алопеция	Атопический дерматит
IgA пузырчатка	

матоз представляет собой редкое приобретенное хроническое аутоиммунное буллезное заболевание. Характеризуется образованием субэпидермальных пузырей и линейным отложением иммуноглобулина А (IgA) вдоль базальной мембраны [3, 10-14].

Случаи LAD регистрируются в любом возрасте, однако характерны два пика заболеваемости: первый – в раннем детском возрасте (младше 5 лет) и второй – после 60 лет. На этом основании выделяют две клинические разновидности заболевания: первый – детского возраста (хроническая буллезная болезнь детского возраста) и второй – линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз взрослых, имеющих ряд различий в характере высыпаний, но объединенных общими патогистологическими и иммунологическими изменениями (табл. 3). Заболевание чаще регистрируется в Западной Европе, детский вариант чаще встречается в Китае, Южной Азии, Африке [11, 13, 15].

Патогенез LAD основан на выработке IgA антител, что способствует активации системы комплемента, привлечению нейтрофилов в воспалительный инфильтрат с выделением протеолитических ферментов, что приводит к потере адгезии в области дермально-эпидермальном сочленения (ДЭС) и образованию пузырей. Изучены несколько антигенных структур ДЭС, участвующем в иммунном ответе в области lamina lucida, lamina densa или одновременно в этих двух локализациях. Наиболее важными из них

являются белки lamina lucida – 97-kDa (LABD-1) и 120-kDa (LAD-1), которые образуются в результате протеолитического расщепления трансмембранного белка гемидесмосомального типа II BP180 – коллагена XVII типа (ключевого структурного компонента, участвующего в эпидермально-дермальной адгезии). Антитела также могут определяться к BP180 (главному антигену при буллезном пемфигоиде), при взрослой форме LAD IgA антитела также могут образовываться к BP230. Список антигенов, играющих патогенетическую роль при линейном IgA зависимом дерматозе, постоянно растет (285 kDa, 100 kDa, 145 kDa) [3, 11, 12, 14, 16].

Сообщается о генетических ассоциациях между LAD и гаплотипами HLA: HLA-Cw7, HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DQ2, в большей степени распространенные среди европейцев. Первые три из них чаще встречаются при LAD детского возраста. Также обнаружено, что ген фактора некроза опухолей-2 (TNF-2) имеет важную взаимосвязь с LAD, представляя собой неблагоприятный прогностический фактор с увеличением продолжительности заболевания, как у детей, так и у взрослых, хотя более выражен у детей. С другой стороны, аллель TNF-1, как сообщается, ассоциируется с меньшей продолжительностью заболевания и более благоприятным прогнозом [11, 12, 16].

В ряде случаев заболевание провоцируется приемом лекарственных препаратов: антибиотиков (ванкомицин, антибиотики пенициллинового

Таблица 3 – Дифференциальные особенности LAD у детей и взрослых

Признаки ЛАД	У детей	У взрослых
Начало	Острое	Острое или постепенное
Типичная локализация	Нижняя часть живота, область гениталий, внутренняя поверхность бедер	Туловище, разгибательные поверхности конечностей. Реже ягодицы, лицо (периоральное расположение), волосистая часть головы, кисти, стопы.
Типичная конфигурация везикуло-буллезных элементов	Кольцевидное, наподобие «нитей жемчуга»	Герпетиформное расположение по типу МЭЭ, ТЭН
Поражение слизистых	Характерно	Характерно (чаще)
Патогистологические данные	Субэпидермальные пузыри с нейтрофилами на верхушках сосочков дермы и/или вдоль базальной мембраны, возможно наличие эозинофилов	
ПИФ	Линейное отложение IgA вдоль базальной мембраны	
ИРИФ	IgA антитела в низком титре	
	70% случаев позитивности	30% случаев позитивности
Иммуноблоттинг	LABD-1, LAD-1, BP-180 83% случаев позитивных результатов	LABD-1, LAD-1, BP-180, BP-230 64% случаев позитивных результатов

ряда, цефалоспорины), гипотензивных препаратов (ингибиторы АПФ, амиадорон, каптоприл), иммуносупрессоров (циклоsporин), НПВС (диклофенак), биологических препаратов (инфликсимаб), а также интерферона, карбоната лития, фенитоина. Есть сообщения о случаях патологии после вакцинации против гриппа. Предшествующие инфекционные заболевания также могут выступать в качестве провоцирующего фактора. Ассоциация LAD с неоплазиями встречается в 5% случаев, чаще всего с лимфопролиферативными заболеваниями, карциномой мочевого пузыря и почек, реже с множественной миеломой, истинной полицитемией, карциномой пищевода, поджелудочной железы, щитовидной железы. Возможно сочетание LAD с системной красной волчанкой, дерматомиозитом, ревматоидным артритом, хроническим гепатитом, болезнью Крона, язвенным колитом, рассеянным склерозом, приобретенной гемофилией, IgA нефропатией [12-14, 16]. Однако в большинстве случаев LAD является идиопатическим. Интересным является факт улучшения состояния кожи при LAD во время беременности, что объясняется изменением способности IgA связываться с антигенами в результате его гликозилирования при повышенном уровне эстрогенов и пролактина [12].

У некоторых пациентов до начала высыпаний появляется продромальный зуд. У пациентов при наличии высыпаний в полости рта возникают болезненные ощущения.

Клинически LAD проявляется образованием напряженных пузырей/везикул различных размеров на уртикарном фоне или на неизменной коже, с симметричным или ассиметричным расположением. Пузыри могут быть крупными, с серозным и/или геморрагическим содержимым. У детей характерна кольцевидная конфигурация элементов с расположением пузырей по периферии, напоминающим «нити жемчуга». У взрослых пациентов возможно герпетическое расположение пузырей или LAD клинически может напоминать многоформную экссудативную эритему (МЭЭ) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН). Возможен ложный полиморфизм высыпаний, находящихся на разных стадиях развития [6, 11, 15]. Высыпания сопровождаются переменными симптомами от легкого зуда до выраженного жжения, на коже разрешаются без рубцевания. Поражение слизистых клинически схоже с пемфигоидом слизистых оболочек с формированием эрозий/язв. Чаще поражается слизи-

стая полости рта (десны, мягкое и твердое небо, щеки) и конъюнктивы, реже носа, гортани, глотки, трахеи, гениталий [11-14, 16]. Вовлечение слизистых может предшествовать высыпаниям на коже. У 80% пациентов характерно сочетанное поражение кожи и слизистых оболочек. Поражение глаз характеризуется сухостью, ощущением инородного тела, рубцеванием конъюнктивы с трихиазом, энтропией, помутнением роговицы, неоваскуляризацией и потенциальной слепотой [17].

Дифференциальный диагноз включает буллезное импетиго, герпетический дерматит Дюринга, врожденный и приобретенный буллезный эпидермолиз, буллезный пемфигоид, герпетическую пузырчатку [3, 11, 12, 14].

Выделяют вариант заболевания с формированием на месте разрешившихся элементов рубцов и/или милиумов с обнаружением IgA к коллагену VII типа. В настоящее время данная патология рассматривается, как IgA-вариант приобретенного буллезного эпидермолиза – IgA EBA [15].

Диагностика LAD включает патоморфологическое исследование, ПИФ, серологическую диагностику для выявления специфических антител (нРИФ, иммуноблоттинг).

Гистологические данные не являются достаточными для постановки диагноза линейного IgA-зависимого дерматоза ввиду отсутствия специфичных признаков. При анализе ранних уртикарных бляшек и папул можно иногда выявить скопление нейтрофилов вдоль базальной мембраны в сочетании с вакуольной дегенерацией, на сосочках дермы могут выявляться нейтрофильные микроабсцессы (что идентично ГДД). Более поздние сформированные элементы позволяют обнаружить субэпидермальные пузыри с преимущественно нейтрофильным инфильтратом в верхней части дермы и вдоль базальной мембраны, хотя также могут выявляться мононуклеарные клетки и эозинофилы (что типично для буллезного пемфигоида). Часто описываются субэпидермальные пузыри с неспецифическими особенностями [11, 13-15]. Получение замороженного участка покрывки пузыря может помочь в некоторых случаях исключить обширный эпидермальный некроз, наблюдаемый при ТЭН.

ПИФ является наиболее специфичным и точным методом диагностики LAD. Выявляется линейное отложение IgA (иногда также C3, IgG, IgM) вдоль базальной мембраны. При нРИФ выявляются IgA антитела в низких титрах: 1:5/1:10

чаще у детей (75%), чем у взрослых (30%) [10]. Иммуноблоттинг сыворотки крови является более чувствительным и специфичным по сравнению с нРИФ, позволяет обнаружить ряд антител к антигенам-мишеням: LABD-97, LAD-1, BP-180, BP-230 [11, 15, 16].

Основные диагностические отличия LAD и ГГД представлены в таблице 4.

С целью проведения дифференциальной диагностики с буллезным импетиго у детей рекомендовано проведение бактериологического исследования (окраска по Граму), с герпетической инфекцией – пробы Тцанка.

LAD не имеет взаимосвязи с глютеновой энтеропатией и не реагирует на назначение безглютеновой диеты. В случае лекарственно-ассоциированного LAD новые элементы прекращают появляться через 2 недели после отмены причинного средства. Идиопатическая форма склонна к персистенции с ремиссиями и обострениями. Лечение заболевания включает назначение дапсона или сульфapiидина, сульфасалазина (при отсутствии эффекта в результате их назначения необходимо пересмотреть диагноз). Эффект отмечается через 48-72 часа. Доза дапсона составляет 50-200 мг/сутки для взрослых, 0,5-2 мг/кг/сутки детям. Мониторинг активности Г6ФД, общего анализа крови и биохимического анализа следует проводить перед началом и в процессе лечения [11, 13-15]. При обширных поражениях и/или

невысокой эффективности дапсона назначаются глюкокортикостероиды (преднизолон в дозе 1 мг/кг/сутки). При агрессивном течении или при преобладании поражения слизистых оболочек назначается стероид-замещающая иммуносупрессивная терапия: микофенолата мофетил, азатиоприн, ритуксимаб (моноклональное CD-20 антитело), внутривенный иммуноглобулин. При получении достаточного клинического эффекта назначается поддерживающая доза супрессивной терапии. В случае поражения конъюнктивы препаратом первого ряда является ритуксимаб. Местная терапия направлена на предупреждение вторичной инфекции и уменьшение экссудативных явлений (антибактериальные средства, примочки с антисептиками, анилиновые красители) [11, 13, 16].

Таким образом, для описанных субэпидермальных буллезных дерматозов характерна клинико-гистологическая мимикрия, поэтому ключевое значение в диагностике данной патологии имеет применение метода прямой иммунофлюоресценции, дополняющими методами диагностики и мониторинга эффективности лечения являются серологические тесты.

Литература

1. Тихоновская, И. В. Буллезные дерматозы : метод. рекомендации / И. В. Тихоновская, М. А. Катина. – Витебск : ВГМУ, 2018. – 57 с.
2. Antiga, E. The diagnosis and treatment of dermatitis

Таблица 4 – Ключевые диагностические различия LAD и ГГД

Признак	LAD	ГГД
Поражение слизистых	80-90% случаев	Не поражаются
Типичная локализация	Туловище, конечности, гениталии	Волосистая часть головы, разгибательная поверхность конечностей (колени, локти), ягодицы
Конфигурация	Кольцевидное расположение элементов, пузыри/везикулы в виде «нитей жемчуга»	Герпетическое расположение элементов
Взаимосвязь с глютеновой энтеропатией	Нет	Есть
ПИФ	Линейное отложение IgA вдоль базальной мембраны	Гранулярное отложение IgA на вершущках сосочков дермы и/или вдоль базальной мембраны
ИФА / иммуноблоттинг	IgA anti-eTG антитела, IgA anti-tTG антитела, Anti-DGP (Deamidated Gliadin Peptide (DGP) антитела.	LABD-1 (97 kDa), LAD-1 (120 kDa), BP-180, BP-230
нРИФ	IgA anti-endomysium антитела (EMAs)	IgA в низких титрах

herpetiformis / E. Antiga, M. Caproni // Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. – 2015 May. – Vol. 8. – P. 257–265.

3. Hull, C. Dermatitis herpetiformis and linear IgA bullous dermatosis / C. Hull // Dermatology / ed.: J. Bolognia, J. Jorizzo, R. Rapini. – 2nd ed. – Philadelphia, PA: Mosby, 2008. – P. 447–452.
4. Novel assay for detecting celiac disease-associated autoantibodies in dermatitis herpetiformis using deamidated gliadin-analogous fusion peptides / M. Kasperkiewicz [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2012 Apr. – Vol. 66, N 4. – P. 583–588.
5. Fry, L. Dermatitis herpetiformis: problems, progress and prospects / L. Fry // Eur. J. Dermatol. – 2002 Nov-Dec. – Vol. 12, N 6. – P. 523–531.
6. Herrero-González, J. E. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis / J. E. Herrero-González // Actas Dermosifiliogr. – 2010 Dec. – Vol. 101, N 10. – P. 820–826.
7. Rose, C. Clinical, histological and immunopathological findings in 32 patients with dermatitis herpetiformis Dühring / C. Rose, E. B. Bröcker, D. Zillikens // J. Dtsch. Dermatol. Ges. – 2010 Apr. – Vol. 8, N 4. – P. 265–271.
8. Review: dermatitis herpetiformis / F. B. R. Mendes [et al.] // An. Bras. Dermatol. – 2013 Jul-Aug. – Vol. 88, N 4. – P. 594–599.
9. New serology assays can detect gluten sensitivity among enteropathy patients seronegative for anti-tissue transglutaminase / E. Sugai [et al.] // Clin. Chem. – 2010 Apr.

– Vol. 56, N 4. – P. 661–665.

10. Chaudhari, S. Linear IgA Bullous Dermatitis A Rare Clinicopathologic Entity with an Unusual Presentation / S. Chaudhari, N. Mobini // J. Clin. Aesthet. Dermatol. – 2015 Oct. – Vol. 8, N 10. – P. 43–46.
11. Линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз / Н. П. Теплюк [и др.]. – Рос. журн. кож. и венер. болезней. – 2015. – Т. 18, № 1. – С. 40–45.
12. Velez, A. M. A. Linear IgA bullous disease with possible immunoreactivity to the basement membrane zone and dermal blood vessels / A. M. A. Velez, V. M. Brown, M. S. Howard // Our Dermatol. Online. – 2011. – Vol. 5, N 1. – P. 71–73.
13. Fortuna, G. Linear immunoglobulin A bullous dermatosis / G. Fortuna, M. P. Marinkovich // Clin. Dermatol. – 2012 Jan-Feb. – Vol. 30, N 1. – P. 38–50.
14. Patsatsi, A. Chronic Bullous Disease or Linear IgA Dermatitis of Childhood-Revisited / A. Patsatsi // J. Genet. Syndr. Gene Ther. – 2013. – Vol. 4, N 6. – P. 4–6.
15. Venning, V. A. Linear IgA disease: clinical presentation, diagnosis, and pathogenesis / V. A. Venning // Dermatol. Clin. – 2011 Jul. – Vol. 29, N 3. – P. 453–458.
16. Guide, S. V. Linear IgA bullous dermatosis / S. V. Guide, M. P. Marinkovich // Clin. Dermatol. – 2001 Nov-Dec. – Vol. 19, N 6. – P. 719–727.
17. Talhari, C. Ocular linear IgA disease resulting in blindness / C. Talhari, C. Althaus, M. Megahed // Arch. Dermatol. – 2006 Jun. – Vol. 142, N 6. – P. 786–787.

Поступила 27.12.2018 г.

Принята в печать 25.03.2019 г.

References

1. Tikhonovskaya IV, Katina MA. Bullseed dermatoses: metod rekomendatsii. Vitebsk, RB: VGMU; 2018. 57 p. (In Russ.)
2. Antiga E, Caproni M. The diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015 May;8:257-65. doi: 10.2147/CCID.S69127
3. Hull C. Dermatitis herpetiformis and linear IgA bullous dermatosis. In: Bolognia J, Jorizzo J, Rapini R, ed. Dermatology. 2nd ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2008. P. 447-52.
4. Kasperkiewicz M, Dähnrich C, Probst C, Komorowski L, Stöcker W, Schlumberger W, et al. Novel assay for detecting celiac disease-associated autoantibodies in dermatitis herpetiformis using deamidated gliadin-analogous fusion peptides. J Am Acad Dermatol. 2012 Apr;66(4):583-8. doi: 10.1016/j.jaad.2011.02.025
5. Fry L. Dermatitis herpetiformis: problems, progress and prospects. Eur J Dermatol. 2002 Nov-Dec;12(6):523-31.
6. Herrero-González JE. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. Actas Dermosifiliogr. 2010 Dec;101(10):820-6.
7. Rose C, Bröcker EB, Zillikens D. Clinical, histological and immunopathological findings in 32 patients with dermatitis herpetiformis Dühring. J Dtsch Dermatol Ges. 2010 Apr;8(4):265-70, 265-71. doi: 10.1111/j.1610-0387.2009.07292.x
8. Mendes FBR, Hissa-Elia A, Morgado de Abreu MAM, Gonçalves VS. Review: dermatitis herpetiformis. An Bras Dermatol. 2013 Jul-Aug;88(4):594-9. doi: 10.1590/abd1806-4841.20131775

9. Sugai E, Hwang HJ, Vázquez H, Smecuol E, Niveloni S, Mazure R, et al. New serology assays can detect gluten sensitivity among enteropathy patients seronegative for anti-tissue transglutaminase. Clin Chem. 2010 Apr;56(4):661-5. doi: 10.1373/clinchem.2009.129668
10. Chaudhari S, Mobini N. Linear IgA Bullous Dermatitis A Rare Clinicopathologic Entity with an Unusual Presentation. J Clin Aesthet Dermatol. 2015 Oct;8(10):43-6.
11. Teplyuk NP, Belousova TA, Grabovskaya OV, Pyatlova PM, Allenova AS. Linear IgA-dependent bullous dermatosis. Ros Zhurn Kozh Vener Boleznei. 2015;18(1):40-5. (In Russ.)
12. Velez AMA, Brown VM, Howard MS. Linear IgA bullous disease with possible immunoreactivity to the basement membrane zone and dermal blood vessels. Our Dermatol Online. 2011;5(1):71-3. doi: 10.7241/ourd.20141.19
13. Fortuna G, Marinkovich MP. Linear immunoglobulin A bullous dermatosis. Clin Dermatol. 2012 Jan-Feb;30(1):38-50. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.03.008
14. Patsatsi A. Chronic Bullous Disease or Linear IgA Dermatitis of Childhood-Revisited. J Genet. Syndr Gene Ther. 2013;4(6):4-6. doi: 10.4172/2157-7412.1000151
15. Venning VA. Linear IgA disease: clinical presentation, diagnosis, and pathogenesis. Dermatol Clin. 2011 Jul;29(3):453-8, ix. doi: 10.1016/j.det.2011.03.013
16. Guide SV, Marinkovich MP. Linear IgA bullous dermatosis. Clin Dermatol. 2001 Nov-Dec;19(6):719-27.
17. Talhari C, Althaus C, Megahed M. Ocular linear IgA disease resulting in blindness. Arch Dermatol. 2006 Jun;142(6):786-7. doi: 10.1001/archderm.142.6.786

Submitted 27.12.2018

Accepted 25.03.2019

Сведения об авторах:

Катина М.А. – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Тихоновская И.В. – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Katina M.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Dermatovenereology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Tikhonovskaya I.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Dermatovenereology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра дерматовенерологии. E-mail: maryia26-77@mail.ru – Катина Мария Александровна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Dermatovenereology. E-mail: maryia26-77@mail.ru – Mariya A. Katina.